



Partial Translation of Vitamin, vol. 73, No.12 (December), 1999,  
pp.747-749

Title

Grape seed polyphenols (Grape seed proanthocyanidins). "The polyphenols suppress oxidation of LDL, thereby providing effect of preventing arteriosclerosis."

Page 747, left column, line 1 to right column, line 5

1. Prologue

A result of epidemiological investigation has been reported, in which the fatality rate from arteriosclerotic cardiac diseases in French persons is low although the French persons ingest animal fat in higher amount. This is called the French paradox. The French paradox is considered to be caused by an antioxidation ability possessed by polyphenols contained in red wine that is drunk by French persons frequently. Hitherto, it is evidenced that polyphenols in red wine provide an effect of preventing oxidation of low density lipoproteins (i.e., LDLs) and that oxidation resistance of the LDLs in blood is accomplished by drinking red wine.

Polyphenols are contained in two or three glasses (about 250 ml) of red wine in an amount of about 500 mg, and the proanthocyanidins (shown by Figure 1) are contained in the polyphenols in an amount of about 100 mg, which is the highest amount in the polyphenols. Polyphenols of the second highest amount are catechins that are contained in an amount of about 30 mg. Proanthocyanidins are known to have the highest antioxidation ability among the polyphenols contained in red wine.

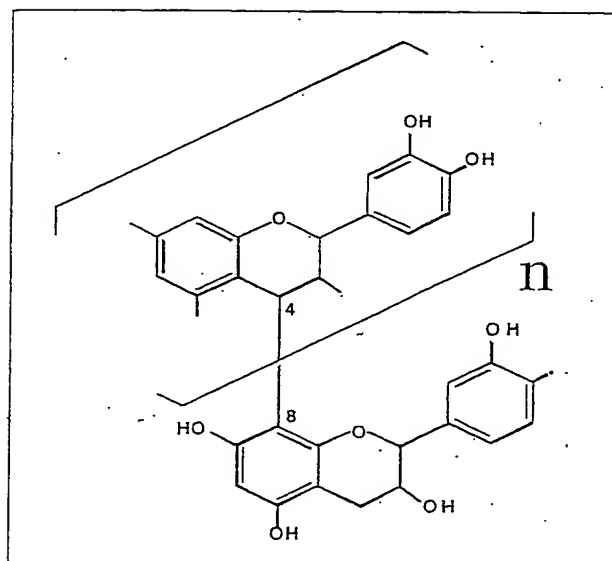


Figure 1. The typical chemical structure of proanthocyanidins. In Figure 1, n is an integer of 1 or more.

Page 748, left column, lines 28 to 32

From the above description, it is considered that proanthocyanidins specifically accumulated on the vessel wall capture active oxygen in the interstitial fluid (aqueous medium) in the vessel wall. Accordingly, proanthocyanidins provide an effect of preventing production of oxidized LDLs and an effect of decreasing foam cells, thereby preventing arteriosclerosis.

企業のページ

ブドウ種子ポリフェノール(プロアントシアニジン)  
— LDL の酸化を抑え、動脈硬化発症を抑制する —

キッコーマン株式会社バイオケミカル事業部\*

有井 雅幸

1. はじめに

フランス人は動物性脂肪の摂取量が多いにもかかわらず、動脈硬化起因の心臓病による死亡率が低いという疫学調査結果(フレンチ・パラドックス)が報告されているが、その理由としてフランス人が頻繁に飲む赤ワインに含まれるポリフェノールの抗酸化作用によるものと考えられている<sup>1)</sup>。これまでに、赤ワイン中のポリフェノールが試験管内でLDL(Low density lipoprotein)の酸化を抑制すること<sup>2)</sup>や赤ワインを飲んだ人の血中LDLが酸化に対して抵抗性を示すこと<sup>3)</sup>が明らかとなっている。

2～3杯(約250 ml)の赤ワインに含まれる約500 mgの

ポリフェノールの内、約100 mgはプロアントシアニジン(図1)で最も含有率が高く、次いで約30 mgのカテキンと続く<sup>4)</sup>。また、プロアントシアニジンは赤ワインに含まれるポリフェノールの中で最も抗酸化作用が強いことが知られている<sup>5)</sup>。

赤ワインのプロアントシアニジンは発酵中に種子から溶出したものなので、キッコーマンではブドウ種子からプロアントシアニジンを高純度で抽出精製し、機能性食品素材「ブドウ種子ポリフェノール(商品名: グラヴィノール)」として販売、併せて生理作用研究を行っている。

2. モデルウサギを用いた動脈硬化発症抑制作用<sup>6)</sup>

様々な研究成果の中からここでは、コレステロール負荷ウサギを用いた動脈硬化発症モデル実験において、ブドウ種子ポリフェノールが高脂血症治療剤プロブコールに匹敵する強い動脈硬化発症抑制作用を持つことを初めて明らかにした研究について詳しく述べる<sup>6)</sup>。

1%コレステロール含有の飼料にブドウ種子ポリフェノール(プロアントシアニジンを73.4%含む)を1%添加し、ウサギに8週間与えた。その結果、コレステロールのみを与えたウサギの大動脈弓での動脈硬化面積率は68.3%であったのに対して、ブドウ種子ポリフェノール添加群では52.4%となり、有意に動脈硬化発症を抑制することが明らかとなった。さらにプロブコール1%添加群では51.9%となったことから、プロブコールに匹敵する作用を持つと考えられた。一方カテキン1%添加群では非常に弱い作用しか認められなかったことから、ブドウ種子ポリフェノールの活性本体はプロアントシアニジンであると考えられた。赤ワインについても同様ではないかと推察している。

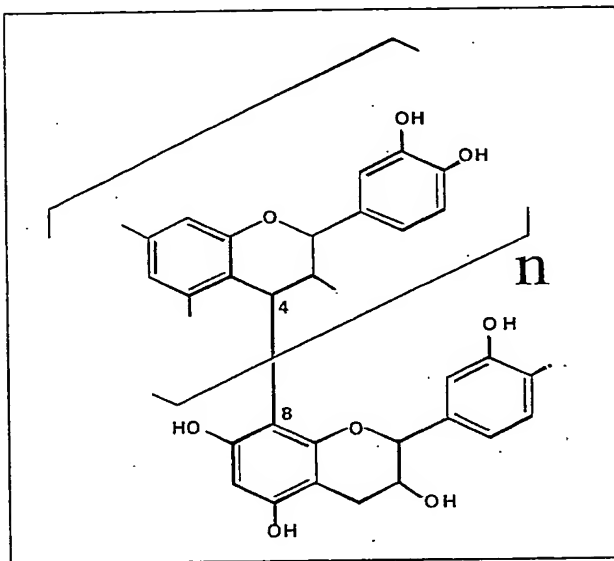


図1. プロアントシアニジンの代表的化学構造  
nは1以上の整数を示す

ブドウ種子ポリフェノール添加群のウサギにおいて血清脂質濃度の低下が観察されなかったことから、動脈硬化発症抑制作用のメカニズム解明の目的で、ウサギ血液から血漿とLDLを分離し、試験管内でAAPH [2,2'-azobis(2-amidinopropane-dihydro-chloride)]および硫酸銅によって生じるコレステリルエステルヒドロペルオキシド量を測定し、酸化に対する抵抗性を検討した。その結果、ブドウ種子ポリフェノール添加群のウサギ血漿は、プロブコール添加群と同様の酸化抵抗性を示した。一方LDLでは、プロブコール添加群のみ酸化抵抗性を示した。このことは、水溶性のプロアントシアニジンが血中には存在するが、LDLには取り込まれないことを示唆しており、ブドウ種子ポリフェノールを与えたラット血漿中に検出されるプロアントシアニジンが、リポタンパク質[LDL+VLDL(very low density lipoprotein)]では検出されないことから裏付けされた。

現在、酸化LDLが動脈硬化発症の一因であることが広く認められるようになってきた。血管壁で生じた活性酸素種によってLDLが酸化を受けるとマクロファージ細胞に取り込まれ、細胞が泡沫化し、このような細胞が血管壁に多数蓄積することで動脈硬化が発症すると考えられている。ブドウ種子ポリフェノール添加群のウサギ大動脈弓での動脈硬化巣を解析したところ、過酸化脂質量の低下、および免疫組織化学染色で酸化LDLを取り込んだマクロファージ数の減少を確認した。

以上のことから、血管壁に特異的に蓄積されるプロアントシアニジンは、血管壁の間質液中(水系)で活性酸素を捕捉し、これにより酸化LDLの生成を抑制し、泡沫細胞を減少させ動脈硬化発症を抑制すると考えられる(図2)。

### 3. 抗酸化作用(*in vitro*): ビタミンとの比較

ブドウ種子ポリフェノール「グラヴィノール」は、ESRを用いて、スーパーオキシド消去作用やヒドロキシラジカル消去作用、メチルラジカル消去作用があることを確認している<sup>8)</sup>。また、リノール酸- $\beta$ -カロチン水溶液を用いた抗酸化力測定およびDPPH(1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl)ラジカル消去力測定においては、 $\alpha$ -アスコルビン酸や $d$ - $\alpha$ -トコフェロール、(+)-カテキンよりも高い能力があることも確認している<sup>9)</sup>。

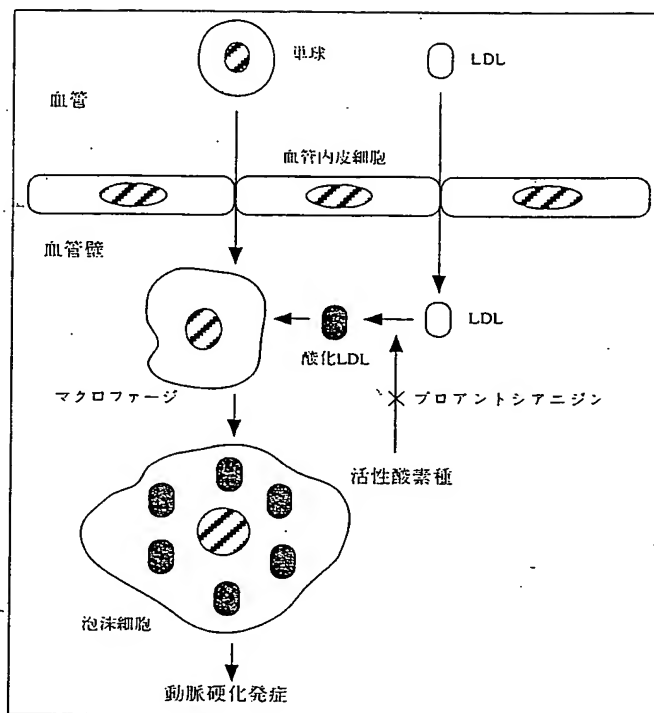


図2. プロアントシアニジンの動脈硬化発症抑制作用メカニズム

### 4. その他研究成果(*in vivo*)の紹介

前述の疫学調査結果の追加として、赤ワイン摂取による「癌での死亡率低下<sup>10)</sup>」や「痴呆症の発症率低下<sup>11)</sup>」が報告されており、ブドウ種子ポリフェノールが様々な生活習慣病に対して予防効果を持つことが期待されている。これまでにキッコーマンのブドウ種子ポリフェノール「グラヴィノール」を用いて、以下のような生理作用を確認している。①APC(adenomatous polyposis coli)遺伝子変異マウスを用いた大腸腫瘍発生予防作用<sup>12)</sup>、②白内障自然発症ラット(ICR/f)を用いた白内障発症予防作用<sup>13)</sup>、③塩酸/エタノール投与ラットを用いた胃潰瘍発症予防作用<sup>14)</sup>、④STZ(Streptozocin)投与ラットを用いた糖尿病合併症予防作用<sup>15)</sup>、⑤筋運動負荷したヒトでの筋肉疲労予防作用<sup>16)</sup>、⑥有酸素運動負荷したヒトでの脂質過酸化予防作用<sup>17)</sup>。(なお、キッコーマンはこれらの研究成果等により、1999年度日本農芸化学技術賞を受賞しました。)

### 文 献

- 1) Renaud, S. C. De Lorgeril, M.: Lancet, 339, 1523 (1992)
- 2) Teissedre, P.L., Frankel, E. N., Waterhouse, A. L., Peleg, H., Ger-

- man, J. B.: J. Sci. Food Agric., 70, 55 (1996)
- 3) Kondo, K., Matsumoto, A., Kurata, H., Takahashi, H., Koda, T., Amachi, T., Itakura, H.: Lancet, 344, 1152 (1994)
- 4) Bourzeix, M., Weyland, D., Heredia, N.: Bulletin de l'O. I. V., 669-670, 1238 (1986)
- 5) Tanahashi, H., Kondo, K., Suwa, Y., Zenibayashi, Y., Toyoda, Y., Kitamura, K., Hosoda, K., Amachi, T., Matsumoto, A., Itakura, H.: ASEV Jap. Rep., 6, 241 (1995)
- 6) Yamakoshi, J., Kataoka, S., Koga, T., Ariga, T.: Atherosclerosis, 142, 139-149 (1999)
- 7) Laparra, J., Michaud, J., Masquelier, J.: J. Plant Med. Phytother., 11, 133 (1977)
- 8) 日本薬学会第118年会講演要旨集 4, 72 (1998)
- 9) 細山浩, 有賀敏明: Food Style 21, 2, 66-70 (1998)
- 10) Renaud, S. C., Gueguen, R., Schenker, J., d'Houtaud, A.: Epidemiology, 9, 184 (1998)
- 11) Orgogozo, J.M., Dartigues, J.F., Lafont, S., Letenneur, L., Commenges, D., Salamon, R., Renaud, S. C., Breteler, M. B.: Rev. Neurol., 153, 185 (1997)
- 12) PROCEEDING 89<sup>th</sup> Annual Meeting of AACR, 39, 20 (1998)
- 13) 日本薬学会第119回年会抄録 (1998)
- 14) Saito, M., Hosoyama, H., Ariga, T., Kataoka, S., Yamaji, N.: J. Agric. Food Chem., 46, 1460-1464 (1998)
- 15) 日本農芸化学会大会講演要旨集, 73, 133 (1999)
- 16) 日本体力医学会第53回大会予稿集, p.210 (1998)
- 17) 日本体力医学会第53回大会予稿集, p.205 (1998)